

Aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik Mainz
(Prof. Dr. Dr. h.c. K. Schürmann)

**Veränderungen der energiereichen Phosphate im Hirnge-
webe sowie von Glucose, Lactat und Pyruvat im Hirnge-
webe, Serum und cisternalen Liquor beim Ödem nach
Wasserintoxikation**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Claus Ulrich Dalquen
aus Hanau
Mainz 1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554420_0039

Aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik Mainz

(Prof. Dr. Dr. h.c. K. Schürmann)

VERÄNDERUNGEN DER ENERGIEREICHEN PHOSPHATE IM HIRNGE-
WEBE SOWIE VON GLUCOSE, LACTAT UND PYRUVAT IM HIRNGE-
WEBE, SERUM UND CISTERNALEN LIQUOR BEIM ÖDEM NACH

WASSERINTOXIKATION

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Claus Ulrich Dalquen

aus Hanau

Mainz 1973

Fachbereichsdekan: Prof. Dr. H. Langendorf

Referent: Prof. Dr. H.J. Reulen

Koreferent: Prof. Dr. Dr. h.c. K. Schürmann



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

A Einleitung

B Methode

1. Erzeugung des Ödems
2. Versuchsvorbereitung
3. Versuchsablauf
4. Bestimmungsmethoden
5. Berechnungsmethoden und Programmfolgen

C Ergebnisse

1. Elektrolytveränderungen und Osmolarität in Blut- und Liquor nach Wasserintoxikation
2. Wasser- und Elektrolytveränderungen im Mundehirn nach Wasserintoxikation
3. Veränderungen des Blutdruckes und des cisternalen Liquordruckes bei Tieren nach einer Wasserintoxikation von 50 sowie 100 ml/kg Körpergewicht
4. Veränderungen der Glucose-, Lactat- und Pyruvatkonzentration sowie des Lactat/Pyruvat-Quotienten in Blut und Liquor
5. Metabolitveränderungen im Hirngewebe nach Wasserintoxikation

D Diskussion

1. Das Hirnödem nach Wasserintoxikation
2. Metabolitveränderungen im Gehirn nach Wasserintoxikation

E Tabellenanhang

F Zusammenfassung

G Literaturverzeichnis

H Anhang

E I N L E I T U N G

KLATZO (18) hat 1967 vorgeschlagen, das nach verschiedenen cerebralen Läsionen auftretende Hirnödem entsprechend dem Angriffspunkt der jeweiligen Noxe und damit dem pathogenetischen Mechanismus in zwei Typen aufzuteilen, das sogenannte vasogene Ödem und das sogenannte zytotoxische Ödem. Bei ersterem liegt der Ort der primären Schädigung an der Kapillarwand und es kommt zu einem Ausstrom einer eiweißreichen Flüssigkeit in den Extrazellulärraum des Gehirns. Bei letzterem Typ kann die primäre Störung im Bereich der Zellmembran oder dem Zellstoffwechsel lokalisiert werden und es kommt zu einer Zellschwellung, vornehmlich der Astrozyten.

Bei Untersuchungen des intrazellulären Ödems (zytotoxischen Ödemtyps nach KLATZO) (18) an verschiedenen Modellen (z.B. nach Intoxikation mit Triethyl-Zinn, Zyanid, Dinitrophenol u.a. sowie nach Wasserintoxikation) konnte ein von anderen Organen (z.B. Muskel oder Leber) deutlich verschiedenes Verhalten des Hirngewebes nachgewiesen werden (13,14,36,37). So zeigte WASTERLAIN et al. (36) an Ratten nach einer Wasserintoxikation mit 10,20 und 30 % des Körpergewichtes, daß das Hirnödem zwar proportional der Infusionsmenge zunahm, die Wasserzunahme aber deutlich geringer blieb als in dem zum Vergleich untersuchten Muskelgewebe (auch: 2,11,13). Van HARREVELD konnte nachweisen, daß bei einer Wasserintoxikation mit 20% des Körpergewichts das Hirngewicht nicht, wie bei einer rein osmotischen Wasserverteilung zu erwarten wäre, um 20% anstieg, sondern nur um 10%. Es zeigt sich auch, daß das Ausmaß des Ödems direkt proportional der Senkung der Serumosmolarität, bzw. dem Elektrolytgradienten

zwischen Gehirn, Blut und Liquor war (7,15,25,26, 27,28,35,36,37,38).

Da ein rein osmotischer Vorgang für die Entstehung des Hirnödems nach Wasserintoxikation ausscheidet, mußte ein Mechanismus postuliert werden, der für diese besondere Art der Ödementstehung verantwortlich ist. Zur Diskussion steht einmal die Möglichkeit, daß bei der Wasserzunahme in die Zelle intrazelluläre, osmotisch wirksame Partikel verloren gehen (13). Dieser Vorgang würde einen Versuch der Zelle darstellen, die Wasseraufnahme in die Zelle durch Bindung des extrazellulären Wassers mit diesen osmotisch wirksamen Partikeln zu verhindern, was einer relativen Senkung der extrazellulären osmotischen Druckes gleichkäme.

Im ödematösen Gewebe wurde von mehreren Autoren ein Anstieg der aus der anaeroben Glycolyse anfallenden Metabolite (z.B. Lactat und Pyruvat) nachgewiesen (14, 23,27,28). Es stellte sich die Frage, ob die Stoffwechselstörung dem Ödem selbst oder anderen Ursachen, z.B. der dem Ödem zugrunde liegenden Grundkrankheit (Nekrose, Trauma, Tumor, Entzündung) zugeschrieben werden müsse. In der vorliegenden Arbeit sollen diese beiden offen stehenden Fragen untersucht werden.

M E T H O D E

Als Versuchstiere dienten erwachsene Bastardhunde beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 6 und 10 kg.

1. Erzeugung des Ödems:

Nach Unterbindung beider Nierenstiele wurde durch Infusion von Aqua dest. in die Vena femoralis ein generalisiertes Ödem erzeugt. Die Infusionsmenge richtete sich nach dem Körpergewicht der Tiere und zwar wurden bei 6 Tieren 5 %, bei 7 Tieren 10 % und bei 4 Tieren 15 % des Körpergewichtes infundiert.

2. Versuchsvorbereitung:

Die Tiere wurden mit Pentobarbital (Nembutal[®], 20-30 mg/kg Körpergewicht) narkotisiert, nach endotrachealer Intubation relaxiert (Imbretil[®], 0,6 - 1,2 mg) und mit einer Starling-Pumpe beatmet. Beatmungsvolumen und -frequenz wurden so eingestellt, daß die alle 30 bis 60 min. gemessenen Blutgaswerte im Bereich der Norm lagen ($p\text{CO}_2$ bei 35 mm Hg, $p\text{O}_2$ bei 90-100 mm Hg). Der arterielle Druck wurde durch einen in der A. femoralis liegenden Katheter über eine Druckmeßbrücke (STATHAM P 23 D) fortlaufend gemessen. Der arterielle Mittel-
druck lag bei allen Tieren stets über 80 mm Hg.

3. Versuchsablauf:

Nach Freilegung der Mambrana atlanto-occipitalis und Punktion der Cisterna magna wurden 2-3 ml Liquor und aus der A. femoralis 5 ml Blut zur Bestimmung von Lactat, Pyruvat und Glucose entnommen. 1 ml der jeweiligen Probe wurde mit 5 ml 6 %iger HClO_4 versetzt und bei ca.

3000 rpm zentrifugiert. Von dem Überstand wurde ein Aliquot entnommen, mit 1 m K_2CO_3 neutralisiert und eingefroren. Mittels der in der Membrana atlanto-occipitalis liegenden Kanüle wurde über eine Druckmeßbrücke (STATHAM P 23 D) fortlaufend der cisternale Druck von Infusionsbeginn bis Versuchsende gemessen. Nach Entnahme der Blut- und Liquorproben wurde den Tieren die jeweilige Menge von Aqua dest. mit einer Einlaufsgeschwindigkeit von ca. 10 bis 20 ml/min. infundiert und zusätzlich EVANS-Blue i.v. verabreicht (2% in 0,9 %iger NaCl; 1 ml/kg Körpergewicht). 5 Stunden nach Infusionsende wurde nach ausgedehnter doppelseitiger Kraniotomie und beidseitiger Eröffnung der Dura aus beiden Hemisphären mit einer in flüssigem Stickstoff vorgekühlten Gefrierstopzange eine Gewebprobe (300 - 500 mg) entnommen, die sofort in flüssigen N_2 überführt und dort bis zur Weiterverarbeitung aufbewahrt wurde. Gleichzeitig erfolgten abermals Entnahmen von Liquor und Blut zur Bestimmung von Lactat, Pyruvat und Glucose. Die Aufbereitung erfolgte wie oben beschrieben. Anschließend wurden weitere Gewebeproben aus Rinde, weißer Substanz, Nucleus caudatus, Medulla oblongata u. Kleinhirn entnommen zur Bestimmung des Wasser-, Natrium-, Kalium- und Chloridgehaltes.

4. Bestimmungsmethoden:

1. Metabolite in Hirngewebe, Blut und Liquor:

Das unter flüssigem N_2 aufbewahrte Hirngewebe wurde in vorgekühlten Porzellanmörsern pulverisiert, in kalter $HClO_4$ enteigweiß und bei ca. 3000 rpm zentrifugiert. Ein Aliquot des Überstandes wurde mit 1 m K_2CO_3 auf pH 7 neutralisiert. Glucose (Gluc) (34), Fructose-

1,6-diphosphat (FDP) (5), Pyruvat (Pyr) (4), Lactat (Lac) (17), Creatinphosphat (CrP) (19), Adenosintriphosphat (ATP) (20), Adenosindiphosphat (ADP) (1) und Hexosemonophosphat (HMP) (20) wurden enzymatisch im UV-Test analysiert.

2. Wasser- und Elektrolytgehalt im Serum, Liquor und Hirngewebe:

Der Na^+ - und K^+ -Gehalt in Serum und Liquor wurde flammenphotometrisch, der Cl^- -Gehalt titrimetrisch bestimmt. Der Wasseranteil der Gewebsproben wurde durch 48-stündiges Trocknen bis zur Gewichtskonstanz bestimmt. Na^+ , K^+ und Cl^- wurden nach Aufschluß des gemörserten Gewebes mit 0,75 n HNO_3 nach früher beschriebenen Methoden analysiert (6,8,26,28,32).

5. Berechnungsmethoden und Programmfolge:

Die Berechnung der intrazellulären Metabolitkonzentrationen bei den einzelnen Gruppen der Wasserintoxikation wurde unter Zugrundelegung eines Extrazellulär-raumes (EZR) von 10,2 % durchgeführt, der von SCHÖNHALS (31) unter vergleichbaren Bedingungen nach einer Wasserintoxikation von 5 % des Körpergewichtes in der Hirnrinde gefunden worden war. Zur Berechnung der Normalwerte wurden die in unserem Labor ermittelten Daten für den normalen EZR (25) und den normalen Metabolitgehalt (16) benutzt.

Zunächst wurde der extrazelluläre Anteil der Metabolite (Glucose, Lactat, Pyruvat) errechnet. Der intrazelluläre Anteil ergibt sich aus der Differenz zum Gesamtmetabolitgehalt. Die intrazelluläre Konzentration ist dann:

$$C_i \text{ (}\mu\text{mol/ml Zellwasser)} = \frac{M_i \text{ (}\mu\text{mol/g TG)}}{H_2O \text{ (ml/g TG)}}$$

Die Metabolite (Lactat, Pyruvat, Glucose) in den ent-eiweißten und zentrifugierten Blut- und Liquorproben wurden enzymatisch im UV-Test analysiert (4,17,34).

Zur Ermittlung der intrazellulären Ionenkonzentration im Gehirn wurde zunächst der extrazelluläre Anteil des Wasser- und Elektrolytgehaltes errechnet. Um die Kontroll- mit den Ödemwerten vergleichen zu können, wurden alle Werte auf $M_0=1000$ g TG normiert (8). Der intrazelluläre Anteil ergab sich aus der Differenz zum Gesamtelektrolytgehalt.

$$(1) \quad El_i \text{ (mval/kg TG)} = El_g - El_e \text{ . Die intrazelluläre Ionenkonzentration wäre dann:}$$

$$(2) \quad C_i \text{ (mval/l)} = \frac{El_i \text{ (mval/kg TG)}}{H_2O_i \text{ (l/kg TG)}}$$

Die Berechnung von:

- a) den extra/intrazellulären Wasser-, Elektrolyt- und Metabolitgehalten, sowie
- b) den intrazellulären Konzentrationen von Elektrolyten und Metaboliten

wurde mit Programmen an der OLIVETTI PROGRAMMA 1001 durchgeführt. Die Programmfolge wurde früher beschrieben (8, 16).

ERGEBNISSE

1. Elektrolyt-Veränderungen und Osmolarität in Blut und Liquor nach Wasserintoxikation

In Abb. 1 sind die Veränderungen der Elektrolytkonzentration und der Osmolarität in Blut und Liquor dargestellt. Die Entnahmen der Blutproben erfolgten jeweils vor Beginn der Infusion, unmittelbar nach Infusion von 10 % bzw. 15 % des Körpergewichtes an Aqua dest. sowie nach Infusionsende in Abständen von jeweils 30 min.. Die Versuchsdauer betrug bei 4 Tieren 150 Minuten und bei weiteren 4 Tieren 300 Minuten. Die Liquorproben wurden vor Versuchsbeginn, nach Infusion von 10 % bzw. 15 % des Körpergewichtes sowie 150 und 300 Minuten nach Infusionsende entnommen.

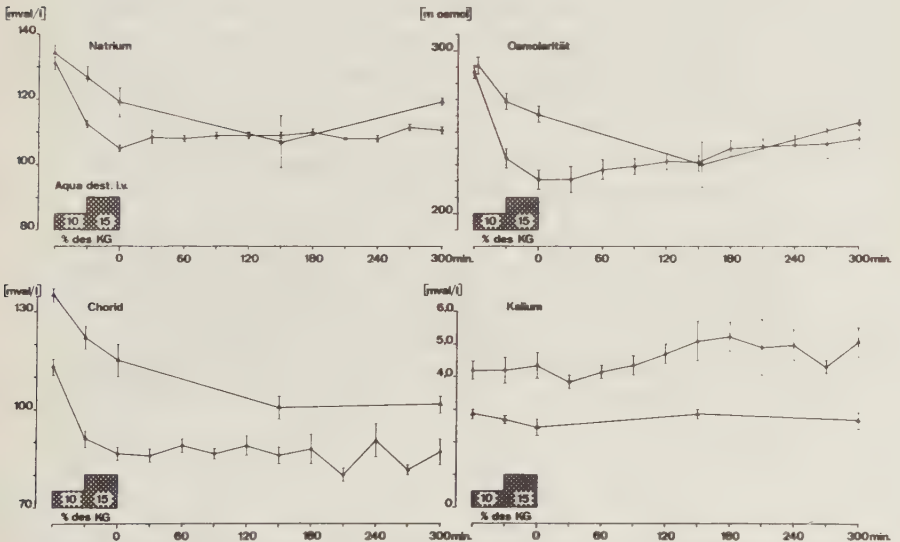


Abb. 1: Veränderungen der Na⁺, Cl⁻ und K⁺-Konzentration und der Osmolarität in Blut und Liquor von Hunden nach einer Wasserintoxikation von 100 bzw. 150 ml/kg Körpergewicht. Angaben sind $\pm$ S.E. $\square$ = Elektrolytgehalt im Liquor $\circ$ = Elektrolytgehalt im Blut

Im Blut nahmen die Konzentrationen von Natrium und Chlorid mit steigender Infusionsmenge ab und blieben bis Versuchsende nach 300 Minuten deutlich erniedrigt. Im Liquor dagegen fiel die Konzentration von Natrium und Chlorid bis 150 min. nach Infusionsende weiter, um von da an wieder allmählich anzusteigen. Die Osmolarität im Blut und Liquor verhielt sich entsprechend. Die Kaliumkonzentration im Blut stieg unter der Infusion leicht an, zeigte auch diese Tendenz noch bis 150 min. nach Infusionsende, blieb aber von da an praktisch konstant. Die Kaliumkonzentration im Liquor zeigte unter der Infusion eine fallende Tendenz, blieb aber insgesamt weitgehend konstant.

Der stärkste Abfall der Natriumkonzentration im Serum betrug 26 mval/l (Infusionsende), im Liquor 27 mval/l (150 min). Der stärkste Abfall der Osmolarität im Serum betrug 66 mosmol (30 min) und im Liquor 61 mosmol (150 min). Bei der Chloridkonzentration war der stärkste Abfall im Blut mit 34,5 mval/l (150 min) zu verzeichnen. Die Kaliumkonzentration dagegen bleibt in Blut und Liquor praktisch vollständig konstant.

2. Wasser- und Elektrolyt-Veränderungen im Hundehirn nach Wasserintoxikation

Tab. 1 zeigt die Werte für den Wasser-, Natrium- Kalium- und Chloridgehalt im Hirngewebe von Normaltieren und Hunden nach einer Wasserintoxikation mit 50 ml, 100 ml und 150 ml pro KG Körpergewicht. Der Wassergehalt zeigt mit zunehmender Infusionsmenge eine ansteigende Tendenz (Abb. 2).

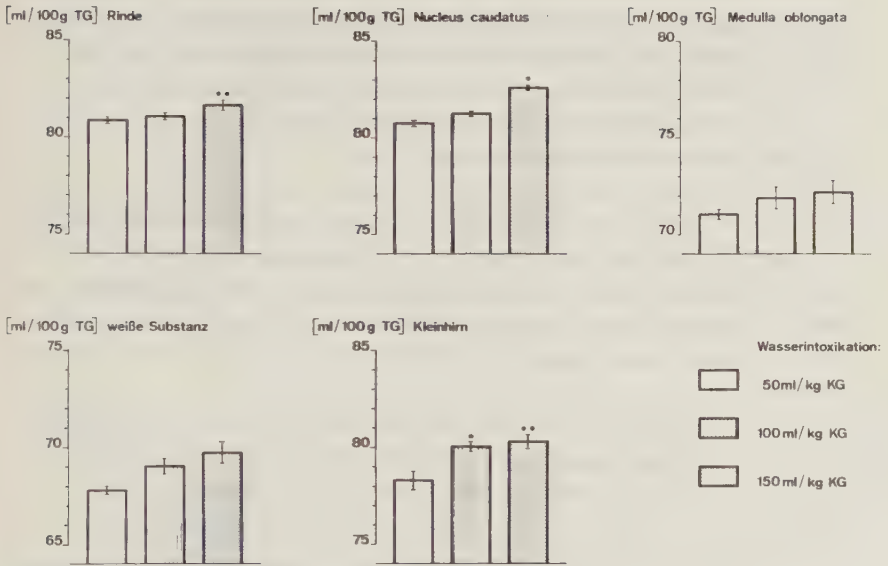


Abb.2: Wassergehalt in verschiedenen Teilen des Hundehirns nach Wasserintoxikation mit 50, 100 und 150 ml/kg KG

Eine statistisch signifikante Zunahme des Wassergehaltes ist bei der Gruppe der 10%-Hunde für das Kleinhirn zu verzeichnen ($p < 0.01$), bei der Gruppe der 15%-Hunde für Rinde ($p < 0.005$), Nucleus caudatus ($p < 0.01$) und Kleinhirn ($p < 0.005$). Für den Natrium- und Chloridgehalt ist keine sichere Veränderung feststellbar. Der Kaliumgehalt nimmt dagegen bei der Gruppe der 10%-Hunde in der Hirnrinde signifikant ab ($p < 0.01$), ebenfalls in der Gruppe der 15%-Tiere im Nucleus caudatus ($p < 0.005$).

Tab. 2 gibt den Wassergehalt des Gehirns, bezogen auf 100 g Trockengewicht, sowie das Volumen des Extra- und Intrazellulärspaces wieder. Die Werte sind mit Hilfe des früher von uns bei Normaltieren und nach Wasserintoxikation bestimmten Na-S³⁵-Thiosulfat-Verteilungsraumes berechnet.

Weiter sind die intrazellulären Konzentrationen an Na⁺, K⁺ und Cl⁻ angegeben. Es ist zu ersehen, daß die intrazelluläre Na⁺- sowie K⁺-Konzentration gegenüber den Normaltieren abfällt, während sich die Cl⁻-Konzentration nicht wesentlich verändert.

3. Veränderungen des Blutdruckes und des cisternalen Liquordruckes bei Tieren nach einer Wasserintoxikation von 50 sowie 100 ml/kg Körpergewicht.

In Abb. 3 sind die Veränderungen des Liquordruckes und des Blutdruckes bei Hunden nach einer Wasserintoxikation mit 50 ml bzw. 100 ml/kg Körpergewicht dargestellt.

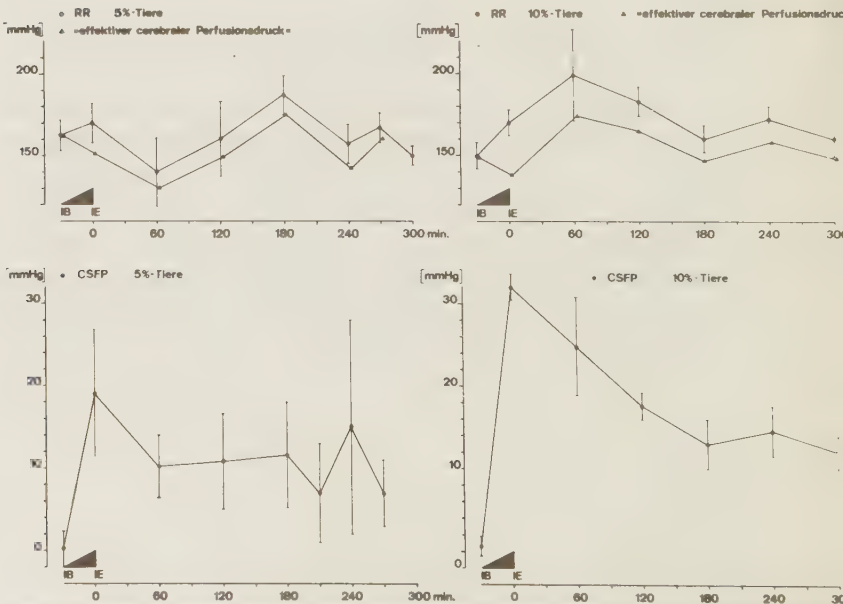


Abb. 3: Veränderungen von Blutdruck, -effektivem cerebralen Perfusionsdruck- und Liquordruck von Hunden nach einer Wasserintoxikation von 50 und 100 ml Wasser / kg Körpergewicht. Angegeben sind $\bar{x} \pm \text{S.E.}$. IB = Infusionsbeginn, IE = Infusionsende.

Bei der Gruppe der 5 %-Tiere verhält sich der mittlere arterielle Blutdruck uncharakteristisch und steigt nur geringfügig an. Der Liquordruck dagegen steigt während der Infusion von 0,3 auf 19,1 mmHg an, sinkt während der ersten 60 Minuten nach Infusionsende wieder auf 10,3 mmHg ab und bleibt bis Infusionsende praktisch unverändert. Bei der Gruppe der 10 %-Tiere steigt der Blutdruck von Infusionsbeginn bis 60 Minuten nach Infusionsende stetig an, fällt aber bis 180 min. nach Infusionsende wieder langsam ab. Die Endwerte liegen gering über dem Ausgangswert. Der Liquordruck dagegen steigt unter der Infusion erheblich von 0,6 auf 32,1 mmHg an, fällt von da an bis 180 min. nach Infusionsende auf 13,0 mmHg wieder ab. Er bleibt bis zum Versuchsende deutlich gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Der sogenannte "effektive cerebrale Perfusionsdruck" - die Differenz zwischen mittlerem arteriellem Druck und mittlerem intrakraniellen Druck - ,welcher für die Perfusion des Gehirns direkt verantwortlich ist, liegt während des gesamten Versuches höher als 125 mmHg.

4. Veränderungen der Glucose-, Lactat- und Pyruvat-Konzentration sowie des Lactat-Pyruvat-Quotienten in Blut und Liquor

In Tab. 3 sind die Veränderungen des Glucose-, Lactat- und Pyruvatkonzentrationen sowie des Lactat/Pyruvat-Quotienten in Blut und Liquor dargestellt.

Im Blut zeigt sich bei allen 3 untersuchten Gruppen ein deutlicher Anstieg des Lactat-Gehaltes bei zunehmender Wasserintoxikation. Auch der Pyruvat-Gehalt nimmt mit steigender Infusionsmenge zu, wobei der Unterschied

zwischen der 10 %- und der 15 %-Gruppe nicht so deutlich ist. Der Glucose-Gehalt dagegen bleibt bei allen 3 Gruppen weitgehend gleich. Im Liquor ist ebenfalls ein mit der Infusionsmenge korrelierender Anstieg des Lactat-Gehaltes zu verzeichnen. Der Pyruvat-Gehalt ist zwar gegenüber den Normaltieren und dem Gehalt vor Infusionsbeginn angestiegen, ein Zusammenhang mit der Infusionsmenge ist allerdings nicht zu verzeichnen. Der Lactat/Pyruvat-Quotient im Liquor hat sich bei der Gruppe der 5 %-Tiere nicht verändert gegenüber den Normaltieren und den Werten vor Infusionsbeginn. Bei den Gruppen der 10 %- und 15 %-Tiere ist er dagegen deutlich angestiegen.

5. Metabolit-Veränderungen im Hirngewebe nach Wasserintoxikation

Tab. 4 gibt die Werte der Metabolitkonzentrationen im Hirngewebe von Normaltieren sowie nach einer Wasserintoxikation von 5, 10 und 15 % des Körpergewichtes wieder.

Nach einer Wasserintoxikation mit 5 % des Körpergewichtes findet sich keine Veränderung der gemessenen Metabolitgehalte gegenüber den Normaltieren. Bei der Gruppe der 10 %-tiere tritt ein leichter Abfall des CrP und ein Anstieg des Lactat auf. In der Gruppe der 15 %-Tiere war ein statistisch signifikanter Abfall des CrP und ein statistisch signifikanter Anstieg des Lactat zu registrieren (Abb. 4).

Der ATP/ADP-Quotient lag für alle drei Gruppen innerhalb der Schwankungsbreite der bei den Normaltieren gefundenen Werte.

In Abb. 5 sind die Veränderungen des Lactat-Gehaltes zusammen mit dem Lactat/Pyruvat-Quotienten dargestellt, Es wird deutlich, daß sich bei den 5 %-Tieren weder der Lactatgehalt

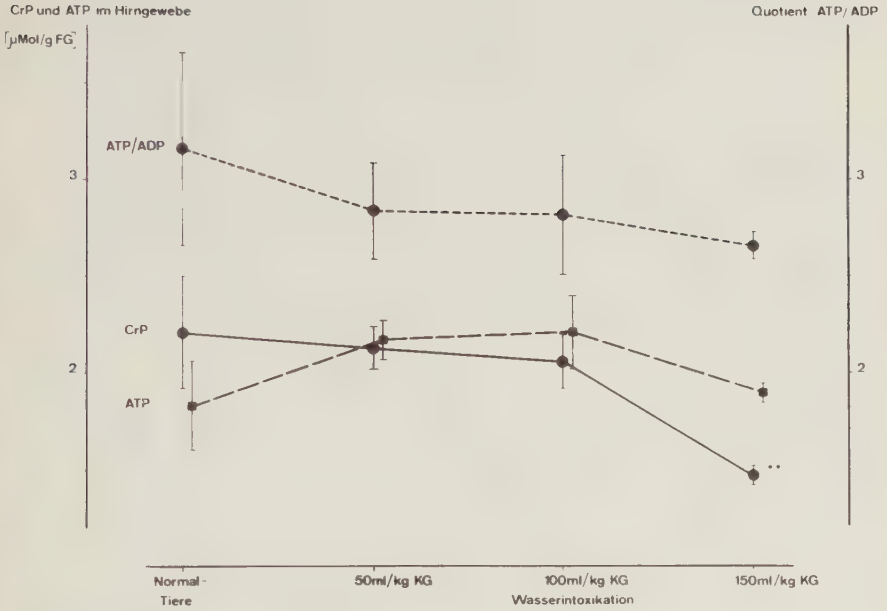


Abb 4

Abb. 4:

Metabolitkonzentration von CrP, ATP und ADP/ADP-Quotienten im Hundehirn bei Normaltieren nach einer Wasserintoxikation von 50, 100 bzw. 150 ml/kg Körpergewicht. Angegeben sind $\bar{x} \pm S\bar{x}$. $x = p < 0,05$; $xx = p < 0,01$; $xxx = p < 0,001$.

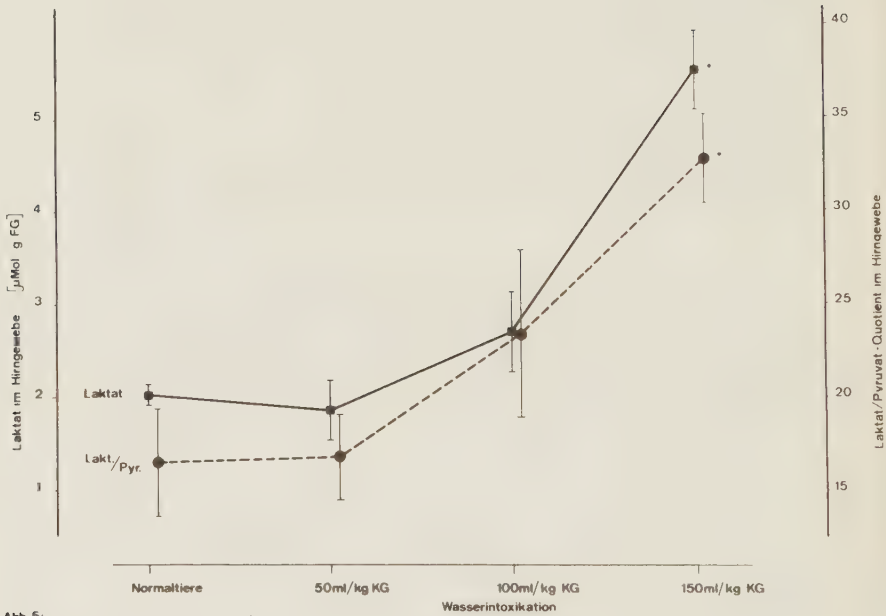


Abb. 5:

Abb. 5:

Lactatgehalt und Lactat/Pyruvat-Quotient im Hundehirn bei Normaltieren und nach einer Wasserintoxikation von 50, 100 bzw. 150 ml/kg Körpergewicht. Angegeben sind $\bar{x} \pm S\bar{x}$. $x = p < 0,05$; $xx = p < 0,01$; $xxx = p < 0,001$.

noch der Lactat/Pyruvat-Quotient verändert, während bei der Gruppe der 10 %-Tiere ein leichter Anstieg zu verzeichnen ist. Bei der Gruppe der 15 %-Tiere sind beide Werte signifikant erhöht.

Da sich nach der Wasserintoxikation der Extracellulär-
raum nur wenig, der Intracellulär-
raum dagegen etwas stärker vergrößert (Tab. 2), ist zu erwarten, daß sich die intracellulären Metabolitkonzentrationen stärker als die Gewebsgehalte verändern. Die intracellulären Metabolitkonzentrationen sind in Tab. 5 wiedergegeben.

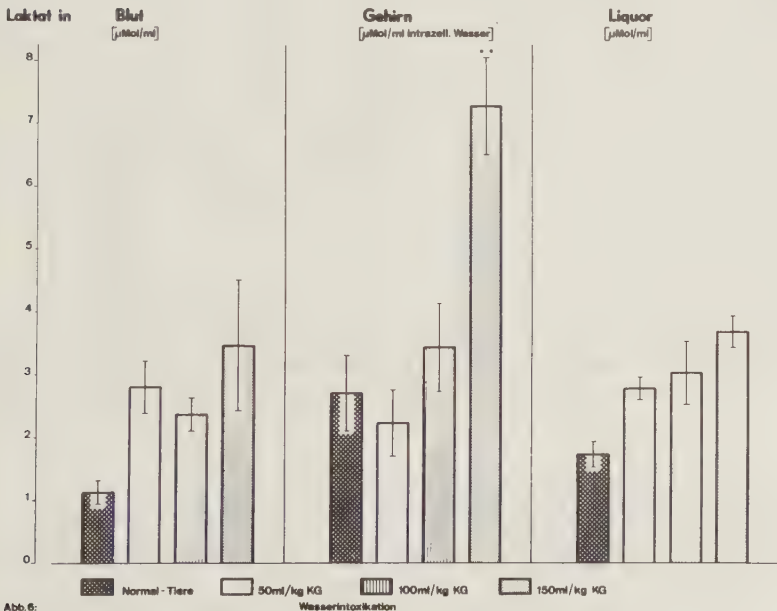
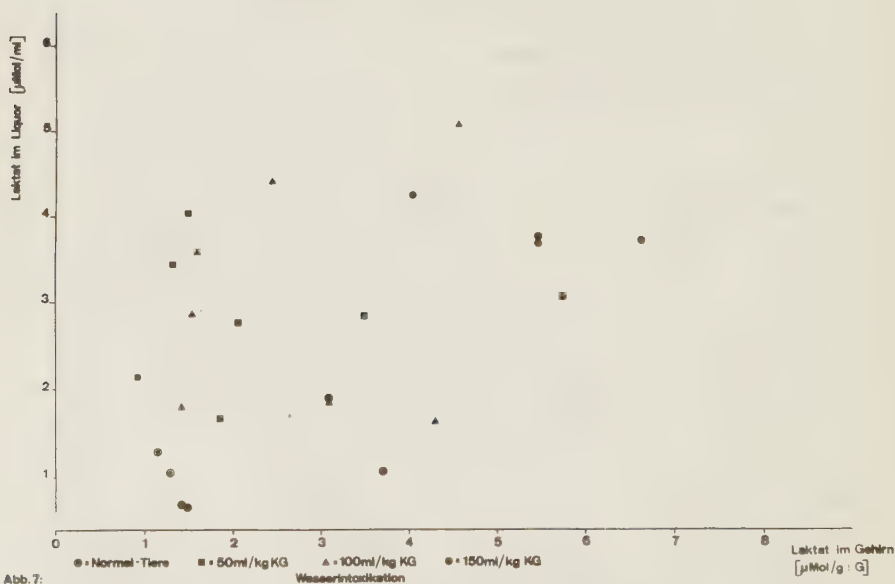


Abb. 6 zeigt einen Vergleich der Lactat-Konzentration in Blut, Liquor und Intracellulär-
raum des Gehirns bei den einzelnen Versuchsgruppen. Die Lactatwerte im Blut

sind bei allen drei Gruppen deutlich gegenüber den Werten der Normaltiere erhöht, ohne aber eine sichere Abhängigkeit von der Infusionsmenge zu zeigen. Im Intracellulärraum des Gehirns dagegen findet sich eine Abhängigkeit des Lactatgehaltes von der Infusionsmenge. Im Liquor ist ebenfalls in Abhängigkeit von der Infusionsmenge ein deutlicher Anstieg gegenüber den Normaltieren zu verzeichnen.

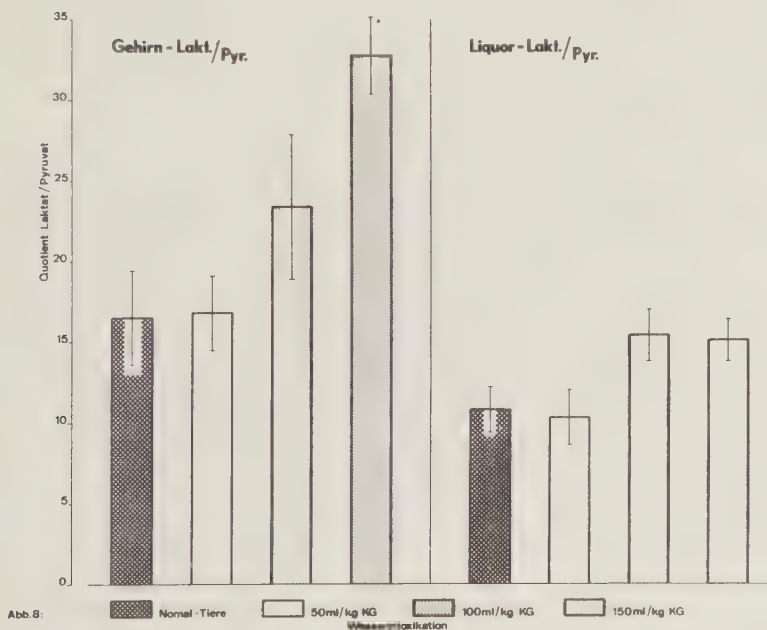


Um zu prüfen, ob zwischen dem Lactatgehalt im Gehirn und dem Lactatgehalt im Liquor eine Beziehung besteht, wurden in Abb. 7 die in Gehirn und Liquor bei den einzelnen Tieren gemessenen Werte gegeneinander aufgetragen.

Obwohl eine Tendenz zu einer Vermehrung der Lactat-konzentration im Liquor bei erhöhtem Lactatgehalt im Hirngewebe besteht, ist dies statistisch nicht zu sichern. Der Korrelationskoeffizient beträgt:

Normaltiere: $r = 0,45$ ($n = 6$), 5% Gruppe: $r = 0,04$ ($n = 6$),

10% Gruppe: $r = 0,18$ ($n = 7$), 15% Gruppe: $r = 0,61$ ($n = 5$).



In Abb. 8 ist der Lactat/Pyruvat-Quotient in Gehirn und Liquor von Normaltieren und Hunden nach einer Wasserintoxikation von 50, 100 und 150 ml/kg Körpergewicht dargestellt. Bei der Gruppe der 10 %-Tiere nimmt der Quotient

sowohl im Hirngewebe, als auch im Liquor deutlich zu. Bei den 15 %-Tieren ist er dagegen im Hirngewebe nochmals deutlich gegenüber den 10 %-Tieren angestiegen, im Liquor dagegen stellt sich keinerlei Veränderung mehr ein.

D I S K U S S I O N:

1. Das Hirnödem nach Wasserintoxikation

Nach den vorliegenden Ergebnissen entwickelt sich nach einer Wasserintoxikation ein Hirnödem, welches proportional mit der Infusionsmenge zunimmt. Wie auch von anderen Autoren beschrieben (2,7,15,26,35,36,38) besteht dabei eine deutliche Korrelation zwischen Serum- bzw. Liquor-osmolarität und dem Grad der Wasserintoxikation. Die Untersuchung des Wassergehaltes von 5 topographisch verschiedenen Hirnarealen (Rinde, Nucleus caudatus, Medulla oblongata, weiße Substanz und Kleinhirn) ergab keine bevorzugte Einlagerung von Wasser in eines der Areale, wohl aber scheinen die Hirnanteile mit dem physiologisch höheren Wassergehalt zu einer stärkeren Wassereinlagerung zu neigen.

Zur genaueren Lokalisation der Wassereinlagerung im Hirngewebe wurde von SCHÖNHALS (31) an Hunden nach einer Wasserintoxikation mit 5 % des Körpergewichtes der Verteilungsraum von Na-S^{35} -Thiosulfat - eines extracellulären Indikators - im Hirngewebe bestimmt. Dabei fand sich, daß die Zunahme des Wassergehaltes in erster Linie den Nichtthiosulfat-Raum, also den Intracellulärraum betrifft, während der EZR weitgehend unverändert blieb. Die eigenen Ergebnisse stimmen damit überein. So nimmt beispielsweise in

der Gruppe der 15 %-Tiere der extrazelluläre Wassergehalt nur um 2,7 ml/100 g Trockensubstanz zu (von 52,9 auf 55,6 ml/100 g TG) während der intrazelluläre Wassergehalt um 24,1 ml/100 g TG ansteigt (von 365,5 auf 389,6 ml/100 g TG). Das entspricht einer Zunahme des extrazellulären Wassergehaltes um 5,1 % während der intrazelluläre Wassergehalt um 6,5 % ansteigt. Entsprechend ist auch bei den anderen beiden untersuchten Gruppen ein prozentual höherer Anstieg des intrazellulären Wassergehaltes zu verzeichnen: in der 10 %-Gruppe intrazellulär um 2,4 % gegenüber 1,8 % extrazellulär und in der 5 %-Gruppe 0,9 % gegenüber 0,7 %.

Gleichzeitig mit der Zunahme des Wassergehaltes der einzelnen Hirnareale ist eine Senkung der Serumosmolarität zu verzeichnen. Dies wurde auch von STERN und COXEN (35) beschrieben, die bei einer Wasserintoxikation mit 20 % des Körpergewichtes einen Abfall der Serumosmolarität von 294 auf 246 mosmol und einen Abfall der Osmolarität im Hirngewebe (Hirnwasser) von 319 auf 271 mosmol bei einem gleichzeitigen Anstieg des Wassergehaltes im Hirngewebe von 80,08 auf 81,45 % fanden. Ein Abfall der Serumosmolarität bei gleichzeitigem Anstieg des Wassergehaltes im Hirngewebe konnte sowohl von SCHÖNHALS (31) wie auch in den eigenen Untersuchungen gefunden werden. Da aber - wie von AGNEW (2) sowie WASTERLAIN et al. (36) beschrieben - das Gehirn nach einer Wasserintoxikation eine relativ geringere Schwellung aufweist als andere Organe (Muskel, Leber, Herz), muß für die Entstehung des Hirnödems ein anderer Mechanismus gefordert werden, als eine reine Wasserverschiebung entgegen dem Konzentrationsgefälle. VAN HARREVELD und MALHOTRA (13) weisen darauf hin, daß möglicherweise die Wasseraufnahme ins Hirngewebe im Austausch gegen osmotisch wirksame intrazelluläre Flüssigkeit stattfindet. (Als Ursache dafür postulieren sie

einen anoxischen Transport). SCHÖNHALS (31) konnte allerdings bei einer Wasserintoxikation mit 5 % des Körpergewichtes lediglich eine Abnahme des intrazellulären Kaliumgehaltes und die Tendenz zur Zunahme des intrazellulären Chloridgehaltes registrieren. Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß vorwiegend ein osmotischer Druckausgleich zwischen EZR und IZR zur Wasseraufnahme ins Hirngewebe führt. Bei den eigenen Untersuchungen konnte nicht nur eine Abnahme der intrazellulären Natriumkonzentration gefunden werden, welche sich durch den osmotischen Wassereinstrom erklären läßt, sondern vor allem eine Abnahme des intrazellulären Natriumgehaltes, die in der Gruppe der 10%-Tiere besonders deutlich war. Der extrazelluläre Natriumgehalt dagegen zeigte keinerlei Veränderungen in Abhängigkeit von der Infusionsmenge. Der extrazelluläre Kaliumgehalt dagegen war in allen drei untersuchten Gruppen angestiegen, wobei der Anstieg in der 15 %-Gruppe besonders deutlich war. Der intrazelluläre Kaliumgehalt wie auch die intrazelluläre Kaliumkonzentration wiederum zeigten in allen drei untersuchten Gruppen eine deutliche Verminderung gegenüber den Werten der Normaltiere. Die Untersuchungen des Chloridgehaltes in Intra- und Extrazellulärraum zeigten keine verwertbaren Ergebnisse. Daraus läßt sich in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von anderen Autoren (13,35,36) schließen, daß während der Phase des osmotischen Disäquilibriums einerseits Wasser gemäß den anatomischen Grundsätzen aus dem Blut in den Liquor, den EZR und vor allem in den IZR einströmt, andererseits aber osmotisch aktive Partikel wie z.B. Na^+ und K^+ aus dem IZR in das Blut zurückwandern. Somit erfolgt der osmotische Ausgleich über 2 Mechanismen. Dies erklärt auch, warum die Flüssigkeitsvermehrung im Gehirn kleiner ist als bei anderen

Organen und geringer, als es der jeweiligen prozentualen Flüssigkeitsbelastung entspricht. Das Gehirn verfügt somit gegenüber einer akuten hypotonen Flüssigkeitsbelastung über einen größeren Schutz als andere Organe. Dies ist aufgrund seiner Lage im Schädelinnenraum, wo jede Volumenzunahme zu einer Drucksteigerung führt, von eminenter Bedeutung.

2. Metabolitveränderungen im Gehirn nach Wasserintoxikation

Bei den meisten Patienten mit cerebralem Ödem treten früher oder später Störungen der höheren integrativen Funktionen des Gehirns, d.h. Bewußtseinseintrübungen, Veränderungen im EEG sowie neurologische Funktionsausfälle auf. An der Aufrechterhaltung der normalen cerebralen Funktion sind viele, z.T. noch unbekannte Faktoren beteiligt. Einen dieser Faktoren stellt der Stoffwechselumsatz des Gehirns dar. Auf den engen Zusammenhang zwischen Sauerstoffverbrauch, Energieumsatz und Funktion des Gehirns haben OPITZ und SCHNEIDER (24) 1950 bereits hingewiesen und von SCHMAHL et al. (29) sowie REULEN und Mitarb. (26,28) konnte die enge Verknüpfung des energetischen Potentials der Hirnrinde, gemessen am zellulären Gehalt an Creatinphosphat und ATP mit Änderungen der kortikalen elektrischen Aktivität nachgewiesen werden.

Von mehreren untersuchten experimentellen Formen des cerebralen Ödems - nach lokaler Kälteläsion, nach Dinitrophenol, nach partieller Ischämie - ist bekannt, daß im ödematösen Gewebe eine erhebliche Abnahme der zellulären Energievorräte CrP, ATP, Glycogen und Glucose stattgefunden hat, während gleichzeitig der Lactatgehalt bzw. der Lactat/Pyruvat-Quotient angestiegen war (9,10,16,22,23,27,28).

Vergleichbare Beobachtungen wurden von REULEN et al. (26) und SCHMIEDEK u. Mitarb. (30) beim Ödem in der Umgebung von Hirntumoren bei Patienten mitgeteilt. Es ist auch bekannt, daß beim cerebralen Ödem der Lactatgehalt bzw. der Lactat/Pyruvat-Quotient im Liquor erhöht und der pH erniedrigt ist (16,22). Gleichzeitige Untersuchungen der regionalen cerebralen Durchblutung haben gezeigt, daß im ödematösen Bereich eine erheblich Verminderung der regionalen Durchblutung vorliegt (9,10, 12,21,26). Es stellt sich deshalb die Frage, ob die Metabolitveränderungen, welche auf ein erniedrigtes energetisches Potential der Zelle und damit auf einen erniedrigten Funktionsumfang hindeuten, eine unmittelbare Folge des Ödems und der damit verbundenen Durchblutungsabnahme sind, oder ob sie auf andere Ursachen zurückzuführen sind. So könnten z.B. in der Umgebung von Tumoren, einer lokalen Entzündung, einer traumatischen Läsion oder einer Nekrose ödem-unabhängige Toxine oder Stoffwechselprodukte den zellulären Energiestoffwechsel beeinflussen. Diese Frage ist für das Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge und für die Therapie des Hirnödems von großer Bedeutung.

Um diese Frage zu klären, wurde ein Modell eines cerebralen Ödems gewählt, bei dem keine Gewebsschädigung vorausgeht. Dafür erschien das Ödem nach Wasserintoxikation besonders geeignet, weil hier eine Wassereinlagerung als Folge der osmotischen Druckdifferenz zwischen Blut und Gehirn anzusehen ist und weil hier primär auch keine Elektrolytveränderungen bzw. Elektrolytumverteilungen vorliegen.

Nach den vorliegenden Untersuchungen fanden sich in der 10 %- Gruppe sowie der 15 %- Gruppe signifikante Änderungen der labilen Metabolite CrP und ATP sowie des Lactatspiegels und des Lactat/Pyruvat-Quotienten. Besonders auffallend ist

die Abnahme des CrP-Gehaltes, der in den Gruppen der 5%- und 10 %-Tiere zwar eine fallende Tendenz zeigt, aber erst in der Gruppe der 15 %-Tiere signifikant erniedrigt ist. Der ATP/ADP-Quotient liegt bei allen drei untersuchten Gruppen praktisch unverändert im Normalbereich. Der Lactatgehalt und der Lactat/Pyruvat-Quotient im Hirngewebe - als Ausdruck für das Ablaufen einer gesteigerten anaeroben Glycolyse - zeigen mit zunehmender Wasserintoxikation ein völlig gleichlaufendes Verhalten, wobei in der Gruppe der 5 %-Tiere noch keinerlei Veränderungen festzustellen sind und erst in der Gruppe der 15 %-Tiere ein signifikanter Anstieg des Lactat-Gehaltes ($p < 0.01$) zu verzeichnen ist. Das bedeutet, daß die Metabolitveränderungen direkt Folge des Ödems sind. Aus neueren Untersuchungen von MEINIG et al. (21) beim gleichen Ödemmodell ist auch bekannt, daß die lokale und globale cerebrale Durchblutung ab einer Wasserintoxikation von 10 % des Körpergewichtes deutlich abnimmt. Somit läßt sich mit diesen Untersuchungen ein wichtiges Glied in der Kette der pathophysiologischen Vorgänge schließen. Unabhängig von der unterschiedlichen Ätiologie des Hirnödems scheint als Folge immer eine Verminderung der regionalen oder globalen Hirndurchblutung aufzutreten. Unterschreitet diese eine gewisse Grenze, so kommt es im Gewebe zu einer Hypoxie und zu den beschriebenen Störungen im Energiestoffwechsel.

Ein weiterer interessanter Befund der vorliegenden Untersuchungen ist, daß sowohl der Lactatspiegel als auch der Lactat/Pyruvat-Quotient intrazellulär wesentlich stärker angestiegen war als in Blut und Liquor. Da heute allgemein angenommen wird, daß der ventrikuläre oder subarchnoidale Liquor in seiner Konzentration - im Gegensatz zum Serum - der extrazellulären Flüssigkeit im Gehirn weitgehend gleicht, können die Veränderungen von Lactat, Pyruvat bzw. der Glucose im Liquor einen wichtigen Hinweis

auf die Austauschvorgänge zwischen Intra- und Extrazellulärraum im Gehirn liefern. SIESJÖ et al. (33) vermuten, daß die Diffusion von Lactat aus dem Zellinneren in den umgebenden EZR ein rein passiver Vorgang ist, der von dem Konzentrationsgradient und dem pH abhängig ist. Demnach darf die Erhöhung der Lactat-Konzentration im Liquor vermutlich als Ausdruck einer intrazellulären Lactat-Akkumulation mit nachfolgender Diffusion in den EZR angesehen werden. Es ist jedoch auffällig, daß zwischen der intrazellulären und extrazellulären Lactat-Konzentration keine enge Beziehung herrscht, d.h. die Liquorkonzentration wird nur relativ langsam erhöht. Besonders deutlich zeigt das auch die Abb. 7, die die Korrelation des Lactat-Gehaltes in Hirngewebe und Liquor darstellt. Ähnliches wurde auch von HEY (16) beim Ödem nach lokaler Kälteläsion beobachtet. Demnach übersteigt offenbar beim schweren cerebralen Ödem - die Zunahme des intracerebralen Druckes betrug bei der 15 %-Gruppe mehr als 30 mmHg - die Bildung von Lactat im IZR seine Diffusionskapazität. Dies muß zweifellos zu Veränderungen des intrazellulären pH und der intrazellulären HCO_3^- -Konzentration führen, was nicht ohne Auswirkung auf die metabolischen Vorgänge bleiben dürfte.

Nach den vorliegenden Ergebnissen scheint es deutlich, daß es beim Hirnödem nach Wasserintoxikation zu einer vermehrten anaeroben Glycolyse im Zellinneren kommt, während der Verbrauch der zellulären Energievorräte (ATP, CrP) von der Zelle erst als zweite Möglichkeit zur Deckung des Energiebedarfes herangezogen wird. Weiterhin scheint es so, daß der Organismus bei einem geringen Grad des Ödems noch in der Lage ist, die aus der anaeroben Glycolyse anfallenden Metabolite via Blut bzw. Liquor abzutransportieren und damit die intrazelluläre Konzentration gering zu halten (vergl. Lactat-Konzentration in Blut und Liquor gegenüber intrazellulärer Konzentration nach einer Wasserintoxikation mit 5 % des Körpergewichtes), während mit zunehmendem Ödemgrad diese Möglichkeit immer mehr erschöpft wird.

	$\frac{H_2O}{ml/100 \text{ g TG}}$	$\frac{Na^+}{mval/kg \text{ TG}}$	$\frac{K^+}{mval/kg \text{ TG}}$	$\frac{Cl^-}{mval/kg \text{ TG}}$
G_1	$80,71 \pm 0,15 \text{ (6)}$	$239,77 \pm 9,85 \text{ (6)}$	$568,08 \pm 13,04 \text{ (6)}$	$226,63 \pm 9,06 \text{ (6)}$
G_2	$81,65 \pm 0,27 \text{ (5)}$	$269,13 \pm 6,86 \text{ (5)}$	$535,08 \pm 9,22 \text{ (5)}$	$200,59 \pm 6,69 \text{ (5)}$
G_3	$72,04 \pm 0,45 \text{ (5)}$	$178,00 \pm 5,96 \text{ (5)}$	$301,80 \pm 23,74 \text{ (5)}$	$123,59 \pm 5,80 \text{ (5)}$
G_4	$68,56 \pm 0,44 \text{ (6)}$	$160,90 \pm 6,17 \text{ (6)}$	$267,83 \pm 11,25 \text{ (6)}$	$127,39 \pm 2,93 \text{ (6)}$
G_5	$79,07 \pm 0,14 \text{ (5)}$	$226,56 \pm 6,26 \text{ (5)}$	$476,25 \pm 18,05 \text{ (5)}$	$164,45 \pm 7,17 \text{ (5)}$
G_1	$80,85 \pm 0,17 \text{ (5)}$	$266,30 \pm 19,19 \text{ (5)}$	$507,80 \pm 33,39 \text{ (5)}$	$228,06 \pm 16,46 \text{ (5)}$
G_2	$80,76 \pm 0,17 \text{ (5)}$	$240,50 \pm 17,70 \text{ (5)}$	$478,80 \pm 33,89 \text{ (5)}$	$197,50 \pm 8,22 \text{ (5)}$
G_3	$71,05 \pm 0,26 \text{ (5)}$	$175,52 \pm 14,81 \text{ (5)}$	$307,20 \pm 11,02 \text{ (5)}$	$133,44 \pm 8,45 \text{ (5)}$
G_4	$67,83 \pm 0,20 \text{ (5)}$	$155,76 \pm 14,91 \text{ (5)}$	$259,60 \pm 13,44 \text{ (5)}$	$118,88 \pm 4,79 \text{ (5)}$
G_5	$78,27 \pm 0,44 \text{ (5)}$	$215,02 \pm 19,90 \text{ (5)}$	$442,60 \pm 23,72 \text{ (5)}$	$166,22 \pm 14,86 \text{ (5)}$
G_1	$81,07 \pm 0,17 \text{ (6)}$	$235,95 \pm 21,08 \text{ (4)}$	$477,75 \pm 47,25 \text{ (4)}^+$	$227,51 \pm 12,78 \text{ (4)}$
G_2	$81,25 \pm 0,08 \text{ (6)}$	$228,12 \pm 23,92 \text{ (4)}$	$494,25 \pm 29,90 \text{ (4)}$	$201,38 \pm 3,66 \text{ (4)}$
G_3	$71,91 \pm 0,55 \text{ (6)}$	$165,02 \pm 22,85 \text{ (4)}$	$299,50 \pm 23,38 \text{ (4)}$	$136,65 \pm 9,06 \text{ (4)}$
G_4	$69,04 \pm 0,40 \text{ (6)}$	$159,70 \pm 17,34 \text{ (4)}$	$247,25 \pm 14,78 \text{ (4)}$	$127,89 \pm 6,54 \text{ (4)}$
G_5	$80,05 \pm 0,26 \text{ (6)}^+$	$208,15 \pm 30,94 \text{ (4)}$	$440,75 \pm 50,09 \text{ (4)}$	$154,56 \pm 12,16 \text{ (4)}$
G_1	$81,65 \pm 0,26 \text{ (4)}^{++}$	$268,22 \pm 15,37 \text{ (4)}$	$513,25 \pm 31,91 \text{ (4)}$	$140,53 \pm 37,19 \text{ (4)}^{++}$
G_2	$82,60 \pm 0,11 \text{ (4)}^+$	$280,95 \pm 23,78 \text{ (4)}$	$477,75 \pm 20,73 \text{ (4)}^+$	$132,90 \pm 37,68 \text{ (4)}$
G_3	$72,18 \pm 0,64 \text{ (4)}$	$160,05 \pm 7,46 \text{ (4)}$	$276,00 \pm 16,52 \text{ (4)}$	$64,36 \pm 27,00 \text{ (4)}$
G_4	$69,76 \pm 0,58 \text{ (4)}$	$148,85 \pm 10,69 \text{ (4)}$	$246,25 \pm 16,02 \text{ (4)}$	$81,26 \pm 12,68 \text{ (4)}^{++}$
G_5	$80,29 \pm 0,35 \text{ (4)}^{++}$	$232,65 \pm 12,08 \text{ (4)}$	$463,50 \pm 27,71 \text{ (4)}$	$134,96 \pm 17,89 \text{ (4)}$
Normaltiere		5 %	10 %	15 %

Tab. 1: Wasser- und Elektrolytgehalt im Hirngewebe von Hunden nach einer Wasserintoxikation mit 50, 100 und 150 ml Wasser pro kg Körpergewicht. Angegeben sind $\bar{x} \pm Sx$; Anzahl der Einzelversuche in Klammern. Statistische Berechnung zweier Mittelwerte mit t-Test. Es bedeuten + = $p < 0,05$; ++ = $p < 0,01$; +++ = $p < 0,001$. Der Wassergehalt ist in ml/100 g Frischgewicht, der Elektrolytgehalt in mval/kg Trockengewicht angegeben. G_1 = Hirnrinde, G_2 = Nucleus caudatus, G_3 = Medulla oblongata, G_4 = weiße Substanz, G_5 = Kleinhirn.

	Normaltiere	5%-Tiere	10%-Tiere	15%-Tiere
Wo	418,459 $\pm$ 3,889 (6)	422,408 $\pm$ 4,59 (5)	428,473 $\pm$ 4,78 (6)	445,410 $\pm$ 8,11 (4) ⁺
EZR	52,882 $\pm$ 0,39 (6)	53,278 $\pm$ 0,46 (5)	53,898 $\pm$ 0,48 (6)	55,617 $\pm$ 0,83 (4) ⁺
IZR	365,576 $\pm$ 3,49 (6)	369,120 $\pm$ 4,12 (5)	374,568 $\pm$ 4,29 (6)	389,687 $\pm$ 7,31 (4) ⁺
Na ⁺ EZR	7,861 $\pm$ 0,31 (6)	8,151 $\pm$ 1,67 (5)	7,584 $\pm$ 0,43 (6)	7,527 $\pm$ 0,39 (4)
IZR	21,514 $\pm$ 1,02 (6)	18,474 $\pm$ 2,40 (5)	16,009 $\pm$ 1,56 (6)	19,294 $\pm$ 1,66 (4)
[IZR]	58,918 $\pm$ 3,07 (6)	49,479 $\pm$ 6,44 (5)	42,880 $\pm$ 4,16 (6)	51,676 $\pm$ 4,44 (4)
K ⁺ EZR	0,148 $\pm$ 0,01 (6)	0,206 $\pm$ 0,03 (5)	0,158 $\pm$ 0,01 (6)	0,240 $\pm$ 0,01 (4) ⁺⁺
IZR	56,658 $\pm$ 1,30 (6)	50,573 $\pm$ 3,33 (5)	47,624 $\pm$ 2,99 (6)	51,083 $\pm$ 3,18 (4)
[IZR]	155,038 $\pm$ 3,75 (6)	135,448 $\pm$ 8,98 (5)	127,549 $\pm$ 8,02 (6)	136,814 $\pm$ 8,54 (4)
Cl ⁻ EZR	6,811 $\pm$ 0,17 (6)	8,301 $\pm$ 1,02 (5)	6,292 $\pm$ 0,25 (6)	
IZR	15,850 $\pm$ 0,84 (6)	14,501 $\pm$ 1,06 (5)	16,457 $\pm$ 0,67 (6)	
[IZR]	43,343 $\pm$ 2,19 (6)	38,839 $\pm$ 2,84 (5)	44,076 $\pm$ 1,81 (6)	39,023 $\pm$ 7,29 (4)

Tab. 2: Verteilung der Wasserräume (in ml/100 g Trockengewicht Gewebe), des intra- und extrazellulären Elektrolytgehaltes (in mval/100 g Trockengewicht Gewebe) sowie der intrazellulären Elektrolytkonzentration (in mval/l intrazellulären Wassers) im Hundehirn nach einer Wasserintoxikation mit 50, 100 und 150 ml Wasser pro kg Körpergewicht. Angegeben sind $\bar{x} \pm S\bar{x}$, in Klammern die Anzahl der Einzelversuche. Statistische Berechnung der Differenz zweier Mittelwerte mit t-Test. Es bedeuten + = $p < 0,05$; ++ = $p < 0,01$; +++ = $p < 0,001$.

Normaltiere	Ödemi- tiere vor Infusion	Ödemi- tiere bei Infusionsende		
		5 %	10 %	15 %

Blut	Lactat	1,12 $\pm$ 0,19 (6)	0,85 $\pm$ 0,12 (15)	2,80 $\pm$ 0,41 (6)	2,36 $\pm$ 0,26 (7)	3,46 $\pm$ 1,04 (4)
	Pyruvat	0,08 $\pm$ 0,01 (6)	0,03 $\pm$ 0,01 (17)	0,06 $\pm$ 0,01 (5)	0,10 $\pm$ 0,03 (7)	0,11 $\pm$ 0,03 (5)
	Glucose	5,63 $\pm$ 0,28 (6)	3,75 $\pm$ 0,35 (16)	2,30 $\pm$ 0,20 (5)	2,48 $\pm$ 0,40 (7)	3,08 $\pm$ 1,01 (5)

Liquor	Lactat	1,73 $\pm$ 0,20 (6)	1,41 $\pm$ 0,14 (14)	2,82 $\pm$ 0,42 (5)	3,02 $\pm$ 0,51 (7)	3,68 $\pm$ 0,24 (4)
	Pyruvat	0,17 $\pm$ 0,02 (6)	0,17 $\pm$ 0,02 (16)	0,28 $\pm$ 0,02 (5)	0,19 $\pm$ 0,01 (7)	0,24 $\pm$ 0,01 (4)
	Lact.,/Pyr.	10,82 $\pm$ 1,37 (6)	10,30 $\pm$ 1,28 (14)	10,30 $\pm$ 1,72 (5)	15,35 $\pm$ 1,61 (7)	15,09 $\pm$ 1,28 (4)
	Glucose	5,25 $\pm$ 0,45 (6)	3,62 $\pm$ 0,22 (15)	1,88 $\pm$ 0,12 (5)	2,50 $\pm$ 0,35 (7)	3,98 $\pm$ 1,22 (4)

Tab. 3: Lactat-, Pyruvat- und Glucosegehalt (in $\mu\text{mol/ml}$) in Blut und Liquor sowie der Lactat/Pyruvat-Quotient im Liquor bei Hunden nach einer Wasserintoxikation von 5 %, 10 % und 15 % des Körpergewichtes. Angegeben sind $\bar{x} \pm S\bar{x}$; Anzahl der Einzelwerte in Klammern.

	Normaltiere	5 %-Tiere	10 %-Tiere	15 %-Tiere
CrP	2,21 [±] 0,29 (6)	2,13 [±] 0,11 (6)	2,06 [±] 0,14 (6)	1,47 [±] 0,05 (4) ++
ATP	1,83 [±] 0,23 (6)	2,17 [±] 0,10 (6)	2,21 [±] 0,19 (6)	1,90 [±] 0,05 (4)
ADP	0,63 [±] 0,16 (6)	0,78 [±] 0,04 (6)	0,76 [±] 0,03 (7)	0,69 [±] 0,02 (4)
Glucose	3,06 [±] 0,82 (6)	1,46 [±] 0,30 (6)	2,04 [±] 0,43 (7)	1,68 [±] 0,30 (4)
Lactat	2,03 [±] 0,11 (6)	1,86 [±] 0,32 (5)	2,70 [±] 0,43 (7)	5,51 [±] 0,42 (4) +
Pyruvat	0,13 [±] 0,04 (6)	0,11 [±] 0,01 (6)	0,12 [±] 0,01 (7)	0,17 [±] 0,01 (4)
FDP	0,05 [±] 0,01 (6)	0,13 [±] 0,01 (6)	0,10 [±] 0,01 (7)	0,06 [±] 0,01 (4)
HMP	0,10 [±] 0,01 (6)	0,08 [±] 0,01 (6)	0,08 [±] 0,01 (6)	0,12 [±] 0,01 (4)
ATP/ADP	3,16 [±] 0,50 (6)	2,84 [±] 0,25 (6)	2,82 [±] 0,31 (7)	2,66 [±] 0,07 (4)
Lactat/Pyruvat	16,50 [±] 2,94 (6)	16,77 [±] 2,31 (5)	23,38 [±] 4,49 (7)	32,78 [±] 2,38 (4)

Tab. 4: Metabolitgehalte im Hirngewebe von Hunden nach einer Wasserintoxikation von 5 %, 10 % und 15 % des Körpergewichtes. Angegeben sind $\bar{x} \pm S\bar{x}$; Anzahl der Einzelversuche in Klammern. Statistische Berechnung der Differenz zweier Mittelwerte mit t-Test. Es bedeuten + = $p < 0,01$; ++ = $p < 0,005$; +++ = $p < 0,001$.

	Normaltiere	5 %-Tiere	10 %-Tiere	15 %-Tiere
CrP	3,09 $\pm$ 0,16 (6)	2,95 $\pm$ 0,15 (6)	2,84 $\pm$ 0,29 (7)	2,04 $\pm$ 0,08 (4) ⁺⁺
ATP	2,56 $\pm$ 0,13 (6)	3,09 $\pm$ 0,18 (6)	3,06 $\pm$ 0,35 (7)	2,70 $\pm$ 0,06 (4)
ADP	0,87 $\pm$ 0,09 (6)	1,10 $\pm$ 0,08 (6)	1,08 $\pm$ 0,05 (7)	0,97 $\pm$ 0,03 (4)
Glucose	3,54 $\pm$ 0,46 (6)	1,79 $\pm$ 0,50 (6)	2,48 $\pm$ 0,59 (7)	1,70 $\pm$ 0,57 (4)
Lactat	2,69 $\pm$ 0,60 (6)	2,23 $\pm$ 0,52 (6)	3,41 $\pm$ 0,70 (7)	7,26 $\pm$ 0,78 (4) ⁺
Pyruvat	0,17 $\pm$ 0,02 (6)	0,11 $\pm$ 0,01 (6)	0,15 $\pm$ 0,02 (7)	0,21 $\pm$ 0,03 (4)
Lactat/Pyruvat	16,66 $\pm$ 3,08 (6)	21,94 $\pm$ 4,88 (6)	33,90 $\pm$ 10,83 (7)	35,84 $\pm$ 3,23 (4) ⁺

Tab. 5: Intrazelluläre Metabolitkonzentration im Hirngewebe von Hunden nach einer Wasserintoxikation von 5 %, 10 % und 15 % des Körpergewichtes. Angegeben sind $\bar{x} \pm \text{Sx}$; Anzahl der Einzelversuche in Klammern. Statistische Berechnung der Differenz zweier Mittelwerte mit t-Test. Es bedeuten + = $p < 0,01$; ++ = $p < 0,005$; +++ = $p < 0,001$.

Z U S A M M E N F A S S U N G :

Bei einer Belastung des Organismus mit einer hypotonen Flüssigkeit (Wasserintoxikation) kommt es zu einem osmotischen Äquilibrium zwischen Blut einerseits und Liquor bzw. Hirngewebe andererseits. Als Folge strömt Flüssigkeit entlang des osmotischen Gradienten in Liquor und Gehirn ein. Gleichzeitig kommt es, wie die vorliegenden Untersuchungen zeigen, zu einem Übertritt von Elektrolyten - d.h. osmotisch aktiven Partikeln - in umgekehrter Richtung. Beide Mechanismen tragen offenbar zu einer Einstellung eines neuen osmotischen Gleichgewichtes bei.

Wie die vorliegende Arbeit zeigt, führt eine Wasserintoxikation zu Veränderungen des Energiestoffwechsels, zu einem Abfall von CrP und ATP sowie einem Anstieg von Lactat und Pyruvat im Hirngewebe. Diese Befunde weisen auf eine in Folge des Ödems eintretende Gewebshypoxie hin, gleichzeitig findet sich im Liquor ein Anstieg des Lactatgehaltes bzw. ein Anstieg des Lactat/Pyruvat-Quotienten. Offenbar diffundiert Lactat aus der Zelle in den Extrazellulär-raum und von dort in den Liquor. Die Ergebnisse lassen vermuten, daß bei einem mäßigen Hirnödem die aus der anaeroben Glycolyse anfallenden Metabolite einerseits auf dem Blutweg, andererseits über den Liquor abtransportiert werden können. Mit zunehmendem Ödem wird die Durchblutung eingeschränkt und wegen des verlangsamten Abtransportes der Metabolite kommt es zu einer erheblichen Vermehrung in Hirngewebe und Liquor.

L I T E R A T U R

1. ADAM, H.: Adenosin-5'-diphosphat und Adenosin-5'-monophosphat
In: H.U. Bergmeyer, (ed) Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse, 573 (1962)
2. AGNEW, W.S.: Effects of Plasma Tonicity on the Distribution of Water and Solutes in Brain and Muscle
Exp. Neurol. 13, 58-70 (1965)
3. BETZ, E., W. Roos, B. Vamosi, R. Weidler: Interaktion von Gehirndurchblutung, Liquordruck und Hirnvolumen
Med. Welt, 23, 579-583 (1972)
4. BÜCHER, Th., R. Czok, W. Lamprecht und E. Latzko: Pyruvat
In: H.U. Bergmeyer, (ed) Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse, 253 (1962)
5. BÜCHER, T.H. und H.J. Hohorst: D-Fructose-1,6-diphosphat
In: H.U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse, 246 (1962)
6. BURCK, H.C.: Veraschungsschnellmethoden zur flammenphotometrischen Bestimmung von Gewebs-Natrium und -Kalium
Klin. Wschr. 39, 751 (1961)

7. DODGE, P.R., J.D. Crawford and J.H. Probst: Studies in Experimental Water Intoxication
Arch. Neurol. 3, 513-529 (1960)
8. FENSKE, A.: Extrazellulärraum und Elektrolytgehalt beim Ödem des Hundehirns nach lokaler Kälteschädigung
Inauguraldissertation Mainz, (1971)
9. FREI, H.J., W. Pöhl, H.J. Reulen, M. Brock, K. Schürmann: Regional Energy Metabolism, Tissue Lactate Content and rCBF in Cold Injury Edema
In: Brain and Blood Flow, p. 125-129
(ed.) R.W. Ross Russel, Pitman Medical and Scientific Publishing Co., London 1971
10. FREI, H.J., Th. Wallenfang, W. Pöhl, H.J. Reulen, R. Schubert, M. Brock: Regional Cerebral Blood Flow and Regional Metabolism in Cold Induced Edema
Acta Neurochir. 1973 (in press)
11. FUNK-BRENTANO, J., J. Lassky-Nekhorocheff et J. Altmann: Etude expérimentales des manifestations cérébrales de l'intoxication par l'eau
Electroencephal. clin. Neurophysiol. 12, 185-193 (1960)
12. HADJIDIMOS, A., H.J. Reulen, M. Brock, J.P. Deruaz, F. Brost, F. Fischer, M. Samii, K. Schürmann: rCBF, Tissue Water Content and Tissue Lactate in Brain Tumors
In: Brain and Blood Flow, p. 378-385
(ed.) R.W. Ross Russel, Pitman Medical and Scientific Publishing, Co., London (1971)
13. VAN HARREVELD, A., H. Collewijn, S.K. Malhotra: Water, Electrolytes, and extracellular Space in Hydrated and Dehydrated Brains
Amer. J. Physiol. 210, 2 (1966)

14. VAN HARREVELD, A., B.O. Dubrovsky: Water and Electrolytes in Hydrated grey and white Matter
Brain Research, 4, 81-86 (1967)
15. HERSCHKOWITZ, N., B.B. McGillivray and J. Cumings:
Biochemical and Electrophysiological Studies in Experimental Cerebral Edema
Brain, 88, 557-584 (1965)
16. HEY, O.: Veränderungen der energiereichen Phosphate im Hirngewebe sowie Glucose, Lactat und Pyruvat in Hirngewebe, Serum und cisternalem Liquor beim Ödem nach lokaler Kälteläsion
Inauguraldissertation, Mainz (1971)
17. HOHORST, H.J.: L-(+)-Lactat-Bestimmung mit Lactat-Dehydrogenase und DPN
In: H.U. Bergmeyer, (ed) Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse, 266 (1962)
18. KLATZO, I.: Neuropathological Aspects of Brain Edema
J. Neuropath. exp. Neurol., 26, 1-4 (1967)
19. LAMPRECHT, W. und Ph. Stein: Creatinphosphat
In: H.U. Bergmeyer, (ed) Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse, 610 (1962)
20. LAMPRECHT, W. und J. Trautschold: Adenosin-5'-triphosphat. Bestimmung mit Hexokinase und Zwischenferment
In: H.U. Bergmeyer, (ed) Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse, 543 (1962)

21. MEINIG, G., H.J. Reulen, Chr. Magawly, U. Hase and O. Hey: Changes of Cerebral Hemodynamics and Energy Metabolism during Increased CSF Pressure and Brain Edema
In: Intracranial Pressure, p. 79-84
(eds.) Brock, M., H. Dietz, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1972
22. MEINIG, G., Chr. Magawly: Energy Metabolism in Global Brain Edema
(in preparation)
23. NELSON, St.R., M.L. Mantz: Energy Reserve Levels in Edematous Mouse Brain
Exp. Neurol. 31, 53-59 (1971)
24. OPITZ, E. und M. Schneider: Über die Sauerstoffversorgung des Gehirns und den Mechanismus von Mangelwirkungen.
Ergebn. Physiol. 46, 126-261 (1950)
25. REULEN, H.J., U. Hase, A. Fenske, M. Samii und K. Schürmann: Extrazellulärraum und Ionenverteilung in grauer und weißer Substanz des Hundehirns
Acta Neurol. 22, 305-325 (1970)
26. REULEN, H.J., F. Medzihradsky, W. Enzenbach, F. Marguth, and W. Brendel: Electrolytes, Fluids, and Energy Metabolism in Human Cerebral Edema
Arch. Neurol. 21, 517-525 (1969)
27. REULEN, H.J., M. Samii, A. Fenske, O. Hey and U. Hase: Energy Metabolism, Fluids and Electrolyte Distribution in Cold Injury Edema
In: Head Injuries (Proceedings of an international symposium held in Edinburgh and Madrid) p. 232-239
Churchill Livingstone, Edinburgh and London, (1971)

28. REULEN, H.J., U. Steude, W. Brendel, C. Hilber und S. Prusinger: Energetische Störungen des Kationentransportes als Ursache des intrazellulären Hirnödems
Acta Neurochir. 22, 129-166 (1970)
29. SCHMAHL, R.W., E. Betz, E. Dettinger und H.J. Hohorst: Energiestoffwechsel der Großhirnrinde und EEG bei Sauerstoffmangel.
Pflügers Archiv ges. Physiol. 292, 46-59 (1966)
30. SCHMIEDEK, P., A. Baethmann, E. Schneider, W. Oettinger, R. Enzenbach, R. Marguth and W. Brendel: The effects of Aldosterone and an Aldosterone-Antagonist on the Metabolism of Perifocal Brain Edema in Man
IN: Steroids and Brain Edema (eds.) H.J. Reulen and K. Schürmann, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1972
31. SCHOENHALS, D.: Veränderungen des Extrazellulär-raumes sowie der extra- und intrazellulären Ionenkonzentration beim Hirnödem nach Wasserintoxikation
Inauguraldissertation, Mainz 1972
32. SCRIBNER, B.H.: Betside determination of chloride: method plasma, urine, and other fluids, and its application to fluid balance problems
Proc. Staff. Meet., Mayo Clin. 25, 209 (1950)
33. SIESJÖ, B.K., L. Granholm and A. Kjällquist: Regulation of Lactate and Pyruvate levels in the Cerebrospinal Fluid
Scand. J. Lab. Invest. 102, J.F. (1968)

34. SLEIN, M.W.: D-Glucose-Bestimmung mit Hexokinase und Glucose-6-Phosphatdehydrogenase
In: H.U. Bergmeyer (ed) Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse, 117 (1962)
35. STERN, W.E. and R.V. Coxen: Osmolarity of Brain tissue and its Relation to Brain Bulk
Amer. J. Physiol. 206, 1-7 (1964)
36. WASTERLAIN, C.G., J.B. Jerome: Cerebral Edema in Water Intoxication. I. Clinical and Chemical Observations
Arch. Neurol. 19, 71-78 (1968)
37. WASTERLAIN, C.G., R.M. Torack: Cerebral Edema in Water Intoxication. II. An Ultrastructural Study
Arch. Neurol. 19, 79-87 (1968)
38. WENDER, M. and W. Strzyzewski: Electrolytes of the Brain in Water Intoxikation
Europ. Neurol. 1, 131-136 (1968)

LEBENS LAUF

Am 26.11.1942 wurde ich in Hanau/Main als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Paul Dalquen und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Petsch geboren.

Von 1949 bis 1953 besuchte ich die Volksschule in Heldenbergen, anschließend das humanistische Gymnasium der Augustinerschule in Friedberg/Hessen und bestand dort im Februar 1963 das Abitur.

Von 1963 bis 1965 leistete ich freiwillig meinen Grundwehrdienst bei der Bundeswehr ab und wurde 1968 nach zwei weiteren Wehrübungen zum Oberleutnant der Reserve befördert.

Im SS 1965 nahm ich an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz das Medizinstudium auf und beendete es am 29. Juni 1971 mit Ablegen des medizinischen Staatsexamens.

Nach Ableisten einer einjährigen Medizinalassistentenzeit an der Universitätsklinik in Mainz erlangte ich am 1. September 1972 die Approbation als Arzt. Nach 2 Monaten Assistenz in der väterlichen Allgemeinpraxis nahm ich eine Assistentenstelle an den Städtischen Krankenanstalten Bad Nauheim an.

Am 21. August 1971 heiratete ich meine Frau Petra, geb. Jost aus Nidderau/Kreis Hanau.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. K. SCHÖRMANN danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes in der Neurochirurgischen Universitätsklinik Mainz.

Herrn Prof. Dr. H.J. REULEN möchte ich für die Überlassung dieses lehrreichen und interessanten Themas sowie für die allzeit gewährte Unterstützung Dank sagen.

Ebenso danke ich Herrn Dr. D. SCHÖNHALS und den Mitarbeitern des Labors von Herrn Prof. Dr. H.J. REULEN für die Hilfe bei der Durchführung der Versuche, desgleichen Fr1. I. SCHÜTTLER für die exakte Niederschrift dieser Arbeit.

